جامعة الموصل
كلية التربية

تحضير عدد من مشتقات المركبات الحلقية غير المتجانسة المشتقة من البنزايل أمين ودراسة تأثيرها البايولوجي

ليندا رياض عبدالرحيم بطي

رسالة ماجستير
الكيمياء

بإشراف
الأستاذ
الدكتور أحمد خضر أحمد الخياط

1432هـ
2011 م

الخلاصة

حضرت مركبات حلقية غير متجانسة ذات الحلقة الخماسية مثل معوضات الاوكسادايازول والثايادايازول والترايازول وعدد من مركبات البايرازول ومعوضات الثايازولدين-4-اون، فضلا عن مركبات حلقية سداسية مثل مركب بيرمدين-2-ثايوكسو-4،6-ثنائي اون، وتم تحضير الحلقة السباعية مثل 1،3-اوكسازبين فضلاً عن تحضير الحلقة الرباعية مثل معوضات الازتدين-2-اون باستخدام مركب البنزايل أمين بوصفه مادة أولية.

حضر الاستر (L_1) من مفاعلة البنزايل أمين مع كلورو خلات الاثيل ثم حول الاستر الى الهيدرازيد المقابل (L_2) من خلال تفاعله مع الهيدرازين المائي.

استخدم الهيدرازيد (L_2) في تحضير مشتقات الثايوسيميكاربازيد (L_{3-6}) بمفاعلته مع معوضات الازوثايوسيانات، وحضر عدد من معوضات 1،2،4-ترايازول (L_{7-10}) و(L_{11-14}) من حولقة معوضات الثايوسيميكاربازيد بوسط قاعدي أو باستخدام الهيدرازين المائي.

وكانت هناك محاولات لتحضير معوضات 1،3،4-اوكسادايازول (L_{15}) من خلال الغلق الحلقي لمعوضات الثايوسيميكاربازيد إما باستخدام أوكسيد الزئبق أو أوكسيد الرصاص أو مزيج من اليود/يوديد البوتاسيوم، وأما تحضير معوض 1،3،4-ثايادايازول (L_{16}) فقد تم باستخدام حامض الكبريتيك المركز او حامض المثيل سلفونيك ولكن النتائج التي تم الحصول عليها كانت غير مطابقة لما ورد في الادبيات.

وتم أيضا مفاعلة فنيل ثايوسيميكاربازيد (L_3) مع بروميد الفنيسيل للحصول على المركب 2-(N-بنزايل امينو مثيل هيدرازيدو الخليك-4،1،3-ثنائي فنيل-1،3-ثايازول-2-يلدين) (L_{17}) وهو عبارة عن مركب خماسي الحلقة يحتوي على ذرتين مختلفتين.

وتم تحضير الثايوسيميكاربازيد أحادي التعويض (L_{18}) من مفاعلة الهيدرازيد (L_2) مع ثايوسيانات الأمونيوم وحامض الهيدروكلوريك المركز، وحضر المركب 2-امينو-1،3،4-ثايادايازول (L_{19}) عن طريق تحولق الثايوسيميكاربازيد (L_{18}) باستخدام حامض الكبريتيك المركز، وكذلك تم الحصول على 1،2،4-ترايازول (L_{20}) عن طريق تحولق الثايوسيميكاربازيد (L_{18}) بوسط قاعدي. ومن خلال مفاعلة الهيدرازيد (L_2) مع الاسيتايل اسيتون تم تحضير البايرازول (L_{21})، وكذلك البايرازولون (L_{22}) من مفاعلة الهيدرازيد (L_2) مع اسيتوخلات الاثيل. أما مشتق الأوكسادايازول-5-ثايول (L_{23}) فقد حضرت من تفاعل الهيدرازيد (L_2) مع ثنائي كبريتيد الكاربون بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم، وتم تحضير عدد من

الهيدرازونات (L_{24-27}) عن طريق مفاعلة الهيدرازيد (L_2) مع عدد من معوضات البنزالديهايد والتي حولقت بوساطة ثنائي أوكسيد الرصاص بوجود حامض الخليك الثلجي الى 2،5–ثنائي معوض–1،3،4–اوكسادايازول (L_{28-31})، وتم استخدام الهيدرازونات (L_{24-27}) في تحضير مشتق 3–اسيتايل اوكسادايازول (L_{32-35}) بمفاعلته مع انهيدريد الخليك، وكذلك تم تحضير عدد من معوضات 3–معوض اسيتاميدو ثايازولدين–4–اون (L_{36-39}) عن طريق تفاعل الهيدرازونات مع حامض الثايوكلايكوليك، وتم مفاعلة البنزايل امين مع فنيل ازو ثايوسيانات ليعطي 1–بنزايل–3–فنيل ثايويوريا (L_{40}) الذي تم تحويله إلى المركب 3–بنزايل–1–فنيل–2–ثايوكسو ثنائي هيدروبيرمدين–4،6–ثنائي اون (L_{41}) بتفاعله مع حامض المالونيك في كلوريد الاسيتيل.

أما مركبات البايرازولين (L_{50-57}) فقد حضرت عن طريق تفاعل الجالكونات (L_{42-49}) (المحضرة عن طريق تفاعل البنزالديهايد ومعوضاته مع الاسيتوفينون ومعوضاته في وسط قاعدي مركز) مع الهيدرازايد (L_2).

وحضرت قواعد شيف (L_{58-63}) بطريقة التكثيف المعروفة بين مركب البنزايل امين والالديهايدات الاروماتية المناسبة ومن ثم حولقة قواعد شيف المحضرة بطريقة الغلق الحلقي بوساطة حامض الثايوكلايكوليك في الايثانول المطلق لتكوين 3–بنزايل–2–معوض ثايازولدين–4–اون (L_{64-66})، وتم تحضير الحلقة السباعية من حولقة قواعد شيف (L_{58-62}) بوساطة انهدريد الماليك بمذيب الايثانول المطلق لتكوين مركبات 3–بنزايل–2–معوض–2،3–ثنائي هيدرو [1،3–اوكسازبين]–4،7–ثنائي اون (L_{67-71}). واستخدم الهيدرازيد (L_2) لتحضير 2–معوض–5–(4–امينو فنيل)–1،3،4–اوكسادايازول (L_{72}) بوساطة التفاعل مع بارا امينو حامض البنزويك بوجود حامض الفسفوريك.

وتمت مفاعلة الهيدرازيد (L_2) مع معوضات حامض البنزويك (4–نترو و4–كلورو) بوجود أوكسي كلوريد الفسفور لتحضير 1،3،4–اوكسادايازول ثنائي التعويض (L_{73-74}). وباستخدام البنزايل امين تم تحضير المركب N–ثنائي (اثيل ثايو)مثيلين بنزايل امين (L_{75}) وذلك من خلال مفاعلته مع مزيج من ثنائي كبريتيد الكاربون ويوديد الاثيل في ثنائي مثيل فورمايد باستخدام الوسط القاعدي بوصفه عاملاً مساعداً ومن ثم حولقة المركب الناتج (L_{75}) الى المركب N–بنزايل–1H–بنزو[d] ايميدازول–2–يل امين (L_{76}) وذلك بمفاعلته مع اورثو فنيلين ثنائي الامين.

واستكمالاً لخطة البحث تم تحضير الحلقة الرباعية وذلك من مفاعلة قواعد شيف المحضرة ($L_{63,60,58}$) مع كلورو اسيتيل كلوريد في الدايوكسان وثلاثي اثيل امين لتحضير معوضات الازتدين-2-اون (L_{77-79}).

تضمن البحث دراسة تاثير عدد من المركبات المحضرة (L_{64}, L_{41}, L_{38}, L_{35}, L_{23}, L_{8}, L_{5}, L_{2}) في خمسة أنواع من البكتريا *Bacillus subtillis* و *Staphylococcus aureus* و *Eschershia coli* و *Klebsiella peneuomina* و *pseudomonas aurogenosa* وتمت مقارنة نتائج دراسة التأثير البايولوجي مع المركب الدوائي المعروف Ciprofloxacine. شخصت المركبات المحضرة بالطرائق الطيفية المتوافرة (طيف الاشعة فوق البنفسجية وطيف الاشعة تحت الحمراء) فضلاً عن القياسات الفيزيائية وعدد من الكشوفات الخاصة.

ABSTRACT

The long prespective and prospective interests of the study of chemical aspect of hetero cyclic compounds as oxadiazole, thiadiazole, triazole and some compound such as pyrazoline and substituted thiazolidene-4-one. Synthesis including six member ring compound like pyrimidine-4,6-dione in addition to synthesis seven member ring compound like 1,3-oxazepaine and four member ring for example substituted azetidene-2-one.

In the present work we used benzyl amine as precurser for the synthesis of the required compounds, The ester compound (L_1) was synthesized from the reaction of benzyl amine with ethyl chloro acetate, the later (L_1) was reacted with hydrazine hydrate to gave hydrazide (L_2).

The hydrazide (L_2) was used for the synthesis of thiosemicarbazide derivatives (L_{3-6}) through its reaction with substituted isothiocyanates.

Substituted 1,2,4-triazole (L_{7-10}) and (L_{11-14}) were synthesized from cyclization of thiosemicarbazide in basic medium or hydrazine hydrate respectively.

Many methods for synthesis of substituted 1,3,4-oxadiazole (L_{15}) and substituted 1,3,4-thiadiazole (L_{16}) through cyclization of substituted thiosemicarbazide (L_{3-4}) had been prepared by using either mercuric oxide or lead oxide or by mixture of iodine/potassium iodide. Where as synthesis (L_{16}) used concentrated sulphuric acid or methyl sulfonic acid to cyclization thiosemicarbazide derivative (L_{3-4}), but this reaction was unsucceded.

Five membered heterocyclic which contained two different atoms as 2-(N-benzyl amino methyl hydrazido acitic)-3,4-diphenyl-1,3-thiazol-2-yldene (L_{17}) was synthesized from the reaction of phenyl thiosemicarbazide (L_{13}) and phenacyl bromide.

Thiosemicarbazide (L_{18}) was synthesized from the reaction of hydrazide (L_2) with ammonium thiocyante in acidic media. Cyclization of thiosemicarbazide (L_{18}) carried out in acidic media afforded 2-amino-1,3,4-thiadiazole (L_{19}) while 1,2,4-triazole (L_{20}) was obtained by cyclization of thiosemicarbazide (L_{18}) in a basic medium.

Pyrazol (L_{21}) was synthesized from condensation of hydrazide (L_2) with acetyl acetone, pyrazolone (L_{22}) which was synthesized from the reaction of (L_2) with ethyl aceto acetate.

1,3,4-Oxadiazole-5-thiol (L_{23}) was synthesized from reaction of hydrazide (L_2) with carbon disulfide in a basic medium as illustrate above.

A number of hydrazones (L_{24-27}) were synthesized from the reaction of hydrazide (L_2) with a various substituted benzaldehyde wich were treated with a mixture of lead dioxide in acitic acid giving 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (L_{28-31}).

The hydrazone (L_{24-27}) which were prepared above were used synthesis aderivative 3-acetyl oxadiazole (L_{32-35}) through the reaction with acitic anhydride.

In addition to this synthesis a number of 3-substituted acetamido thiazolidine-4-one (L_{36-39}) through the reaction of hydrazone (L_{24-27}) with thioglycolic acid. The treatment of benzyl amine with phenyl isothiocyanate gave 1-benzyl-3-phenyl thiourea (L_{40}) which was converted to 3-benzyl-1-phenyl-2-thioxo dihydro pyrimidine-4,6-dione (L_{41}) through the reaction with malonic acid in acetyl chloride. Pyrazoline compounds (L_{50-57}) were synthesized from the reaction of chalcons (L_{42-49}) (which were prepared from the condensation of substituted benzaldehyde with substituted acetophenone in a strong basic) with hydrazide (L_2).

Schiff base (L_{58-63}) prepared through condensation of benzyl amine with different aromatic aldehyde was carried out by thioglycolic acid in absolute ethanol to give 3-benzyl-2-substituted thiozolidene-4-one (L_{64-66}). Seven member rings were synthesized by cyclization of Schiff base (L_{64-62}) by used malic anhydride in absolute ethanol to give 3-benzyl-2-substituted-2,3-dihydro [1,3-oxazepin]-4,7-dione (L_{67-71}).

The hydrazide (L_2) was used for the synthesis of 2-substituted-5-(4-amino phenyl)-1,3,4-oxadiazole (L_{72}) through the reaction of p-amino benzoic acid in presence of phosphoric acid.

While treatment of the hydrazides with substituted benzoic acid (p-nitro benzoic acid, p-chloro benzoic acid) in the presence of phosphorous oxachloride gave disubstituted-1,3,4-oxadiazole (L_{73-74}).

Benzylamine used as a precurser for the synhesis N-di(ethyl thio) methylene benzyl amine (L_{75}) by addition of a mixture of carbon disulfide and ethyl iodide to benzyl amine in abasic medium of dimethyl formmide.

In order to produce ring skeleton the resulting product (L_{75}) which was treated with o-phenylene diamine gave N-benzyl-1H-benzo[d]imidazole-2-yl amine (L_{76}).

In addition to our study we prepared four member ring heterocyclic compounds from the reaction of Schiff base with ($L_{58, 60, 63}$) and chloro acetyl chloride in 1,4-dioxane in presence of triethyl amine to produce substituted azetidine-2-one ($L_{77\text{-}79}$).

In order to show the activity of the prepared compounds ($L_{2,5,8,23,35,38,41,64}$) against different type of bactiria like (Bacillus subtillis, staphylococcus aureus, Eschershia coli, Klebsiella peneuomina, pseudomonas aurogenosa. The result of biological study were compared with standard antibiotic (ciprofloxacine). The structure of the synthesized compounds were confirmed by I.R, U.V spectra. Some chemical, physical data.

University of Mosul
College of Education

Synthesis of Some Derivatives of Heterocyclic Compounds Derived From Benzyl Amine and The Study of Their Biological Activity

Linda Riyadh Abdul-Raheem Buti

M.Sc. Thesis

Chemistry

Supervised by

Professor
Dr. Ahmed Khidr Ahmed Al-Khayat